

Comité de Insuficiencia Cardíaca
Federación Argentina de Cardiología
Actividades 2004-2005

Programa de Registro y Educación de Estrategias de Manejo
Hospitalario de la Insuficiencia Cardíaca Descompensada en Argentina
(PREDHICAR)
Protocolo de Investigación

Autores:

Comité de Insuficiencia Cardíaca
Federación Argentina de Cardiología
Dr Eduardo Perna
Dr Juan Pablo Címbaro Canella
Dr Sergio Perrrone
Dr Fabian Diez
Dr Carlos Poy
Dra Lilia Lobo Marquez
Dr Roberto Colque

1 Introducción

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es la condición final a numerosas afecciones cardíacas, y por ello representa un problema creciente de salud a escala mundial, a pesar que diversas estrategias han logrado un impacto importante en reducir el riesgo cardiovascular y por ende prolongar la supervivencia. El mayor costo en el manejo de esta condición está representado por la insuficiencia cardíaca descompensada o aguda (ICD). Tres hechos cruciales deben ser reconocidos en la ICD: el primero es su importancia epidemiológica, el segundo es la interpretación de la descompensación como un fenómeno activo con implicaciones pronósticas, y finalmente la situación más alarmante: la falta de investigación en esta área y ausencia de recomendaciones para su tratamiento. En USA, ha habido un incremento desde 570000 a 870.000 hospitalizaciones por IC como diagnóstico principal entre 1985 y 1995, con un incremento de 1.7 a 2.6 millones de hospitalizaciones por IC como diagnóstico primario o secundario. En la actualidad, los datos epidemiológicos disponibles demuestran una mortalidad intrahospitalaria cercana al 5%, lo que representa una reducción del 40% en la última década, y una estadía hospitalaria de 5-6 días, 30% menor que 10 años atrás. Sin embargo, algunos aspectos negativos permanecen, como una tasa de rehospitalización de 50% a 6-12 meses, y una mortalidad de hasta 10% al mes y 40% al año. En la Argentina, la mortalidad intrahospitalaria fue de 5 a 12%.

El concepto clásico consideraba que la descompensación se debía principalmente a una falla en el control del paciente, a problemas en el tratamiento y al incumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas. En esta concepción, la ICD representaba sólo un mayor riesgo durante la internación, sin alterar el curso de la enfermedad, un proceso pasivo. Sin embargo, el análisis pormenorizado ha demostrado que, luego de la internación, existe un incremento en la tasa de rehospitalización, y por ende un incremento progresivo del riesgo. Más aún, estudios recientes evidenciaron la presencia de daño miocárdico activo durante la fase intrahospitalaria, detectado a través de marcadores bioquímicos, con relevante información pronóstica. Este nuevo concepto considera que una descompensación es un fenómeno activo de inestabilidad, y como tal requiere una estratificación de riesgo y una conducta agresiva. Esto explica que muchas de los estudios actuales de intervención se dirijan a este subgrupo.

El sustrato fisiopatológico involucra un círculo vicioso habitual del fallo cardíaco con disfunción miocárdica, remodelado ventricular y activación del sistema RAA, neurohumorales e inflamatorios. Sobre él actúan un abanico de diferentes condiciones que involucran factores ambientales, socioculturales, nuevos eventos, como isquemia y arritmias, exacerbación de defectos existentes, HTA y DBT, y la presencia de comorbilidades como anemia, fallo renal, EPOC e infecciones. Estos procesos, en forma aislada o combinada, mueven el sustrato basal a los mecanismos de la descompensación, con aumento del estrés parietal, alteraciones hemodinámicas, retención hidrosalina, isquemia subendocárdica e inflamación, generando por un lado la presentación clínica de congestión y o bajo gasto cardíaco, y por el otro favoreciendo la perpetuación de la pérdida o disfunción de miocitos viables. La presentación clínica puede ser como fallo cardíaco agudo (por ejemplo durante un infarto de miocardio o en una disfunción valvular aguda), como insuficiencia avanzada refractaria al tratamiento habitual, y como empeoramiento de la ICC, la forma más frecuente.

En la Argentina se han realizado numerosas encuestas para evaluar este tópico. Sus resultados han sido diferentes dependiendo de los criterios empleados para la inclusión de pacientes. Uno de los mayores cuestionamientos es la selectividad de centros participantes, con menor representación de ciudades del interior del país. A pesar de estas discrepancias, la mortalidad es elevada. La aplicación de estrategias difundidas a múltiples centros que incluyan la educación médica, la implementación de programas de manejo unificados prealta y su impacto sobre los resultados no ha sido evaluado.

Las hipótesis de este programa son: 1- Debido a la escasa disponibilidad de información, existiría una disparidad en el tratamiento y en la mortalidad en la IC descompensada. 2- La implementación de un programa globalizado que incluya instrucción, guías de manejo y unificación en las instrucciones al alta podría lograr mejorar el pronóstico. El comité de IC de la Federación Argentina de Cardiología

diseñó el programa PREDHICAR “Programa de Registro y Educación de Estrategias de Manejo Hospitalario de la Insuficiencia Cardíaca Descompensada en Argentina” para lograr los siguientes objetivos generales: reconocer la situación actual del manejo de pacientes con ICD, ofrecer un sistema de educación médica y con ello mejorar la aplicación de estrategias con evidencias demostradas tendiente a mejorar la evolución de estos pacientes

2 Componentes del Programa PREDHICAR

- 2.1 Encuesta Médica “DIME-IC” ¿Cómo digo que manejo la insuficiencia cardíaca descompensada?**
- 2.2 Registro Nacional de Hospitalización y Alta de la IC descompensada “Registro HOSPIC-AL 1”: ¿Cómo trato la insuficiencia cardíaca descompensada en el hospital y al alta?**
- 2.3 Programa de Educación: “MEJORAR-IC”**
- 2.4 Reevaluación del manejo de la IC descompensada: Registro Nacional de Hospitalización y Alta de la IC descompensada “Registro HOSPIC-AL 2”: ¿Cómo trato ahora la insuficiencia cardíaca descompensada en el hospital y al alta?**

3 Encuesta Médica “DIME-IC”

3.1 Hipótesis

- 3.1.1 Las estrategias de manejo de pacientes con ICD son variables, probablemente subóptimas, dependientes del médico tratante y frecuentemente no están basadas en evidencias claras.

3.2 Objetivos

- 3.2.1 Conocer la conducta diagnóstica y terapéutica en la insuficiencia cardíaca crónica y descompensada, de médicos especialistas en IC, cardiólogos y no cardiólogos.
- 3.2.2 Evaluar los requerimientos de los profesionales para mejorar dichas estrategias.

3.3 Población de estudio

- 3.3.1 Médicos involucrados en el tratamiento de pacientes con IC descompensada que acepten participar en este programa.

3.4 Fecha de implementación

- 3.4.1 Primero de enero al 28 de febrero de 2004

4 Registro Nacional de Hospitalización y Alta de la IC descompensada “Registro HOSPIC-AL 1”: ¿Cómo trato la insuficiencia cardíaca descompensada en el hospital y al alta?

4.1 Hipótesis

- 4.1.1 La aplicación de las estrategias terapéuticas actuales en el manejo hospitalario de la insuficiencia cardíaca descompensada-aguda es variable dependiendo de las características de los centros participantes, lo cual se traduce en diferentes resultados a corto plazo.
- 4.1.2 La implementación de un registro nacional, que incluya centros con diferente grado de complejidad y volumen de pacientes, no sólo permitiría conocer el perfil clínico, sino también las estrategias actuales de manejo de la IC descompensada/aguda. Esto podría tener impacto en el diseño de tácticas simples y aplicables a cada uno de estos centros, lo cual podría contribuir a reducir la morbilidad de esta entidad.

4.2 Objetivos

4.2.1 Principales

- 4.2.1.1 Determinar la mortalidad hospitalaria y la incidencia del punto final combinado de muerte/IC refractaria en pacientes con fallo cardíaco descompensado, en la población total y según las características del centro.
- 4.2.1.2 Determinar la tasa de mortalidad/reinternación por ICD a 60 días, luego del alta hospitalaria.

4.2.2 Secundarios

- 4.2.2.1 Identificar la etiología, cuadro clínico, marcadores pronósticos durante la internación, asociados al riesgo de eventos.
- 4.2.2.2 Evaluar el rol pronóstico de los niveles de creatinina determinados al ingreso y al alta hospitalaria.
- 4.2.2.3 Evaluar las estrategias de manejo y el pronóstico de pacientes con IC con función sistólica preservada o disminuida.
- 4.2.2.4 Evaluar el valor de TnT, BNP/pro BNP, Hematocrito/hemoglobina y natremia en la estratificación de riesgo en pacientes con IC. (disponibles según el centro).

4.3 Material y método

4.3.1. Población de estudio

4.3.1.1. **Criterios de Inclusión al Registro de ICD:** Pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada que cumplan con al menos dos de las categorías de diagnóstico más la necesidad de tratamiento endovenoso con diuréticos, inotrópicos y/o vasodilatadores. Las categorías de diagnóstico son: signos-síntomas, evidencias de cardiopatía estructural y respuesta al tratamiento.

4.3.1.1.1. Signos y síntomas:

4.3.1.1.1.1. *Edema Agudo de Pulmón cardiogénico* Presencia de dos de los tres criterios siguientes: 1) dificultad respiratoria, taquipnea y ortopnea de comienzo agudo; 2) rales crepitantes en al menos 2/3 de campos pulmonares y 3) infiltrado alveolar bilateral difuso en la radiografía de tórax. El origen cardiogénico se basó en 1) historia conocida de enfermedad cardíaca: anomalías electrocardiográficas, cardiomegalia o disfunción ventricular izquierda; o 2) evidencia de un evento cardiovascular agudo: angina y/o cambios transitorios del ST-T, disfunción valvular aguda, crisis hipertensiva > 220/120 y taquiarritmias. Las mediciones invasivas de presiones no fueron requeridas.

4.3.1.1.1.2. *Congestión venosa pulmonar y/o sistémica (Perfil húmedo):* Determinada por la presencia de síntomas y signos de congestión pulmonar: Disnea de reposo o a mínimo esfuerzo, tos nocturna, ortopnea, disnea paroxística nocturna, rales crepitantes pulmonares, tercer ruido izquierdo, signos de hipertensión venulocapilar en la Rx de Torax. Determinada por la presencia de síntomas y signos de congestión sistémica: Edemas, ascitis, hepatomegalia, ingurgitación yugular >6 cm de agua, reflujo hepatoyugular, derrame pleural.

4.3.1.1.1.3. *Hipoperfusión periférica (Perfil frío):* Tensión arterial sistólica < 90 mmHg, presión proporcional de pulso <25% (TAS-TAD/TAS * 100), alteraciones del sensorio, oliguria o anomalías de la circulación periférica o extremidades frías

4.3.1.1.2. Evidencias de cardiopatía estructural

4.3.1.1.2.1. Cardiomegalia >0.55 en la Rx de Torax

4.3.1.1.2.2. Disfunción sistólica: Fracción de eyección del VI ≤ 40%.

4.3.1.1.2.3. Disfunción diastólica: Fracción de eyección del VI > 40%. y algunas de las siguientes anomalías ecocardiográficas: a) Aurícula izquierda dilatada (>45mm en ausencia de FA). b) Hipertrofia ventricular izquierda: Septum interventricular ≥13 mm y pared posterior ≥ 12 mm c) Patrón ecocardiográfico de relajación enlentecida, pseudonormal o restrictivo.

4.3.1.1.2.4. Alteraciones en el ECG (algunos de los siguientes): a) Trastornos de conducción intraventricular (BCRD, BCRI, HBAI); b) Sobrecarga del VI (S DI + R V5-6=37 mm; R aVL >12 mm, R aVL + S V3=28 mm en hombres o 20 mm en mujeres, sobrecarga de AI); c) Secuela de necrosis (ondas Q >25% de ondas R o ≥ 0.04 ms)

4.3.1.1.2.5. Cardiopatía isquémica: evidencias de infarto antiguo, isquemia en un test funcional o estenosis ≥ 50% en al menos una arteria coronaria mayor o revascularización previa.

4.3.1.1.2.6. Otras cardiopatías incluyen: Cardiopatía hipertensiva: hipertensión arterial, conocida o no, con daño de órganos blancos (Fondo de ojo grado II o mayor, proteinuria sin otra causa probable e hipertrofia del VI). Cardiopatía valvular: Valvulopatía severa diagnosticada por clínica, eco-doppler y/o estudio hemodinámico. Miocardopatía dilatada: Definida por un diámetro de fin de diástole de ventrículo izquierdo por eco bidimensional mayor de 55 mm con déficit de la función sistólica manifestada por una fracción de eyección menor de 40 % y/o fracción de acortamiento menor de 25 %; en ausencia de valvulopatías. Miocardopatías inflamatorias: a) Miocarditis: por el antecedente de dicho diagnóstico (con o sin signos de actividad en el momento de la inclusión) y confirmada por biopsia

endomiocárdica. b) Chagásica: Dos o mas serologías diferentes con títulos mayores de 1/64. Cardiopatía Alcohólica: Consumo mayor de 250 cc./día por lo menos durante 10 años de whisky, caña, etc., o mayor de 2000 cc./día durante el mismo lapso de vino, cerveza, etc. o combinado. Miocardopatía periparto: Diagnosticada en el mes precedente o en los seis meses posteriores al parto, en una paciente sin diagnóstico previo de enfermedad cardíaca. Miocardopatía idiopática en ausencia otra causa que pudiera justificar el cuadro y no determinada en casos en que las otras etiologías no pudieron ser descartadas, ya sea porque faltan exámenes complementarios o éstos no son definitivos. Miocardopatía restrictiva en presencia del patrón hemodinámico característico (signo de la raíz cuadrada, con ondas a y v prominentes). Miocardopatía hipertrófica: Evidencia de hipertrofia primaria del ventrículo izquierdo por ecocardiograma.

4.3.1.1.3. Respuesta al tratamiento (al menos uno de los siguientes)

4.3.1.1.3.1. Descenso de peso ≥ 2 Kg con el tratamiento diurético, dentro de las 48 hs del ingreso.

4.3.1.1.3.2. Desaparición de los síntomas y signos en reposo luego del tratamiento diurético, dentro de las 48 hs del ingreso.

4.3.1.2. **Criterios de Exclusión:** Los criterios de exclusión no serán restrictivos, dada la intención de incluir una amplia gama de pacientes. Podrán ser incluidos pacientes que estén participando en ensayos clínicos.

4.3.1.2.1. Síndrome coronario agudo en los tres meses previos:

4.3.1.2.2. Angina inestable, infarto agudo de miocardio o cualquier procedimiento de revascularización percutáneo o quirúrgico.

4.3.1.2.3. Enfermedad grave (tumoral, hepática o renal que implique un pronóstico ominoso a corto plazo)

4.3.1.2.4. Imposibilidad de realizar un seguimiento adecuado

4.3.1.2.5. Falta de aceptación del paciente de participar en el estudio

4.3.2. **Fecha de implementación y seguimiento**

4.3.2.1. Primero de marzo al 30 de abril de 2004, con seguimiento a 60 días del último paciente incluido.

4.3.3. **Evaluación basal**

4.3.3.1. Examen clínico: Incluye signos vitales, peso, altura, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, estado de compensación, causas de descompensación, si es enviado a domicilio, emergencias o internación. Se consignará el tratamiento y dosis actual. Se evaluará la clase funcional.

4.3.3.2. Cuestionario de actividad específica

4.3.3.3. Rx de Torax

4.3.3.4. ECG de doce derivaciones a 50 mm/s

4.3.3.5. Caminata de 6 minutos

4.3.3.5.1. Teniendo en cuenta la elevada morbi-mortalidad de la insuficiencia cardíaca (IC), contar con métodos fiables para la evaluación pronóstica es una de las principales preocupaciones de los médicos que tratan dichos pacientes. El test de la caminata de 6 minutos es un método simple, no invasivo, de bajo costo, seguro, reproducible y bien tolerado que ha demostrado ser útil para predecir eventos (hospitalización por IC y mortalidad) en enfermos con IC de cualquier causa y severidad. En un pasillo de 70 m, marcado cada 1.5 m, los pacientes fueron instruidos para caminar de extremo a extremo, a su propio ritmo, intentando realizar la mayor distancia posible en el período asignado de 6 minutos. Se les permitió detenerse y descansar durante el test pero debiendo reanudar la caminata lo mas pronto que fueran capaces de hacerlo. La FC y TA fueron registradas antes y despues de los 6 minutos. Al concluir, se medía la distancia total recorrida y el número de detenciones si las hubiera. Los síntomas referidos durante el test (disnea, angina, mareos, fatiga) tambien fueron registrados.

4.3.3.5.1.1. Criterios para detener la caminata:

4.3.3.5.1.1.1. Angina

4.3.3.5.1.1.2. Disnea

- 4.3.3.5.1.1.3. Dolor muscular severo incluyendo claudicación.
- 4.3.3.5.1.1.4. Signos y síntomas de inestabilidad hemodinámica significativa (confusión estúpida, hipotensión o HTA severa)
- 4.3.3.5.1.1.5. Disconfort severo de cualquier otra causa
- 4.3.3.6. **Ecocardiograma bidimensional:** Método: con el paciente en decúbito lateral izquierdo se inicia el examen en posición paraesternal (eje mayor paraesternal izquierdo). A través de esta vista se evalúa inicialmente en modo M las dimensiones y características de la aorta proximal y de la aurícula izquierda. Posteriormente se realiza el corte en modo M a nivel ventricular, donde se valorarán sucesivamente el diámetro del ventrículo derecho, el septum interventricular en diástole, el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, la pared posterior del ventrículo izquierdo, el septum interventricular en sístole y el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. En base a estos datos, se calcula la fracción de acortamiento con la fórmula: $(\text{Diámetro diastólico} - \text{Diámetro sistólico}) / \text{Diámetro Diastólico} \times 100$
- 4.3.3.6.1. **Motilidad parietal:** Método: con el paciente en decúbito lateral izquierdo se inicia el examen en posición paraesternal. A través de la vista en "Eje largo" se evaluará la motilidad del septum interventricular en sus segmentos basal, medial y apical, como así también la de la pared posterior del VI. Con el transductor en la misma posición, al tomar el "Eje corto" se evalúa la motilidad del septum interventricular, la cara anterior, lateral, posterior e inferior. En posición apical con la vista de "Cuatro Cámaras" se evalúa la motilidad de la pared lateral y el septum interventricular en sus segmentos basal, medial y apical. La vista de "Dos cámaras" evalúa la motilidad de la cara inferior y anterior en sus segmentos basal, medial y apical. Por último el "Eje largo de la Punta o apical" evaluará los segmentos basales, mediales y apicales del septum y la pared posterior.
- 4.3.3.6.2. **Función ventricular:** Método de Simpson: con el paciente en decúbito lateral izquierdo en la posición apical y en la vista de cuatro cámaras, a través del método de Simpson se calculará el volumen de fin de diástole y el volumen de fin de sístole. De la resta de estos se obtiene el volumen sistólico, y la fracción de eyección es obtenida a través de la siguiente fórmula: $\text{Fey} = (\text{VFD} - \text{VFS}) / \text{VFD} \times 100 = \text{VS} / \text{VFD} \times 100$
- 4.3.3.7. **Laboratorio**
 - 4.3.3.7.1. El laboratorio se realizará en ayunas e incluirá, al menos, las siguientes determinaciones: hematócrito, uremia, creatinemia, glucemia, ionograma sérico y recuento de blancos. Opcionalmente se recolectarán datos de ácido úrico, proteína C reactiva, troponina T cuantitativa, BNP, pro-BNP y serología para Chagas cuantitativa. Función Hepática (Bilirrubina, TGO, TGP, FAL, Colinesterasa, Factor
 - 4.3.3.7.2. Los centros que accedan participar en el subanálisis de evolución de la función renal se solicitará una creatinina al quinto día o pre-alta (lo que ocurra primero).
- 4.3.4. **Seguimiento de 2 meses:**
 - 4.3.4.1. Estado vital.
 - 4.3.4.2. Incidencia de puntos finales
- 4.3.5. **Puntos finales:** El punto final combinado incluye mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca.
 - 4.3.5.1. **Mortalidad:** Se consignará la mortalidad por todas las causas, considerándose en particular si la causa fue por progresión de la insuficiencia cardíaca, súbita, de otro origen cardiovascular u otra causa
 - 4.3.5.2. **Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** Será definida por la admisión al hospital por un tiempo >12 horas con signos y síntomas de IC descompensada y que requiera administración de diuréticos, inotrópicos o vasodilatadores endovenosos. En caso de cumplir el criterio durante un tiempo menor de 12 horas se considerará como admisión a unidad transitoria de IC. En ambos casos se obtendrán muestras de sangre para determinación de troponina T cuantitativa.

5 Programa de Educación: “MEJORAR-IC”

5.1 Objetivos:

- 5.1.1 Ofrecer un programa educativo a médicos y personal no médico involucrado en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada
- 5.1.2 Ofrecer un sistema de alta estructurada que incluye indicaciones médicas, drogas, dosis y programas de actividades físicas y dieta para pacientes con una internación por IC descompensada

5.2 Composición

- 5.2.1 Curso de Insuficiencia Cardíaca: Preguntas frecuentes.
 - 5.2.1.1 Disponible en Internet
 - 5.2.1.2 Disponible como Suplemento de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología
- 5.2.2 Curso de Manejo de la Insuficiencia Cardíaca Descompensada: Preguntas frecuentes.
 - 5.2.2.1 Curso presencial de la Federación Argentina de Cardiología, disponible para las sociedades que lo soliciten
 - 5.2.2.2 Curso en el Congreso Nacional de Cardiología de la Federación Argentina de Cardiología. Tucuman 2004
 - 5.2.2.3 Disponible en Internet
 - 5.2.2.4 Disponible en CD
 - 5.2.2.5 Disponible como Suplemento de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología
- 5.2.3 Manual de instrucciones prealta y recomendaciones para el paciente.
 - 5.2.3.1 Disponible para los centros
 - 5.2.3.2 Disponible en Internet
- 5.2.4 Guías y Consenso de Manejo de la Insuficiencia Cardíaca Descompensada.
 - 5.2.4.1 Disponible en Internet
 - 5.2.4.2 Disponible en CD
 - 5.2.4.3 Disponible como Suplemento de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología

6 Registro Nacional de Hospitalización y Alta de la IC descompensada “Registro HOSPIC-AL 2”

6.1 Hipótesis

- 6.1.1 El traslado de las estrategias implementadas a través del programa de educación MEJORAR-IC a la práctica clínica mejorará la aplicación de la evidencia en el manejo hospitalario de la insuficiencia cardíaca descompensada-aguda.

6.2 Objetivos

6.2.1 Principales

- 6.2.1.1 Determinar el impacto del programa de Educación MEJORAR-IC sobre la mortalidad hospitalaria y la incidencia del punto final combinado de muerte/IC refractaria en pacientes con fallo cardíaco descompensado, en la población total y según las características del centro
- 6.2.1.2 Determinar el impacto del programa de Educación MEJORAR-IC sobre la tasa de mortalidad/reinternación por ICD a 60 días, luego del alta hospitalaria.

6.3 Material y método

- 6.3.1.1 El diseño será similar a la encuesta HOSPIC-AL.

7 Bibliografía

1. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiological factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. Am Heart J 1997;133:703-712.
2. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. J Heart Lung Transplant 1994;13:S107-S112.
3. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. Am Heart J 1991;121:951-957.
4. Sutton GC, Cowie MR. Epidemiology of heart failure in Europe. In: Heart Failure. London. Poole-Wilson P, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJAS. Eds. Churchill Livingstone, 1997:289-296.
5. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trend in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993;14:1158-1162.
6. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. J Intern Med 1995; 237:135-141.
7. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas PR, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for Heart failure in Spain 1980-1993. Eur Heart J, 1997;16:548-555.

8. Kannel WB, Ho K, Thom Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart Journal* 1994;72 8(Suppl):S3-S9.
9. Consenso de insuficiencia cardíaca. *Rev Arg Cardiol* 2000;68(Suplemento III).
10. Bazzino O, Tajer C. Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. Insuficiencia Cardíaca. *Rev Arg Cardiol* 1993; 61:S 19-15.
11. Encuesta de insuficiencia cardíaca. Area de investigación de la SAC. *Rev Arg Cardiol* 2000;Suplemento II.
12. Amarilla GA, Carballido R, Tacchi CD, por Investigadores CONAREC VI. Insuficiencia Cardíaca: Variables relacionadas con mortalidad intrahospitalaria. Resultados preliminares del protocolo CONAREC VI. *Rev Arg Cardiol* 1999;67:53-62.
13. Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:646-653.
14. Cohn JN, Ferreri R, Sharpe N, on Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling-Concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
15. Cleland JGF, Clark A. Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials. *Am J Cardiol* 1999;83(5B):112-119.
16. Missov, E; Calzolari, Ch; Pau, B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circ* 1997;96:2953-2958.
17. La Vecchia, L; Mezzena, G; Ometto, R; Finocchi, G; Bedogni, F; Soffiati, G; Vincenzi, M. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Circ* 1997;80(1):88-90.
18. Kollef, MH; Ladenson, JH; Eisenberg, PR. Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients. Is there a role for serial measurement of cardiac troponin I? *Circ* 1997;111(8):1340-47.
19. Mohler ER, Sorensen LC, Ghali JK, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:35-41.
20. Dibbs Z, Thornby J, White BG, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptor in patients with heart failure: implications for clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1935-42.
21. Missov E, Calzolari C, Pau B. High circulating levels of cardiac troponin I in human congestive heart failure (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1996;27(Suppl A):338A
22. Missov, E. The troponin complex: a new biochemical approach to cardiac insufficiency. *Circulation* 1998;91(12suppl):31-3.
23. Missov, E; Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138:95-9.
24. Perna E, Macín S, Morós C y col. Identificación de daño miocárdico mínimo en el edema agudo de pulmón. Un nuevo marcador pronóstico?. *Rev Arg de Cardiol* 1997;Suplemento I: (Abstract).
25. Perna ER, Macín SM, Morós C y col. Increased troponin T levels in heart failure. A risk marker in acute pulmonary edema. *The Journal of Heart Failure*. 1998; 5 (1):138 (abstract)
26. Macín S, Perna E, y col Prognostic markers in the cardiogenic acute pulmonary edema. Importance of triggering factor and minimum myocardial damage. *The Journal of Heart Failure*. 1998; 5 (1):115 (abstract).
27. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997;80:88-90.
28. Setsuta K, Ohtsuka T, Ogawa T, et al. Prognostic value of second generation cardiac troponin T in patients with chronic heart failure[abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl A):249A.
29. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Holleman CM, Gauden LH, Sedor F, Ohman EM. Ongoing myocardial necrosis among outpatients heart failure: implications of elevated troponin T and C-reactive protein concentrations [abstract]. *Eur Heart J*. 2000;21(Suppl):292.
30. Perna ER, Macín SM, Morós C y col. Daño miocárdico mínimo en el edema agudo de pulmón: un nuevo marcador pronóstico? [abstract]. *Rev Arg Cardiol* 1997;65(Supl IV):127.
31. Perna ER, Macín SM, Parras J. High levels of cardiac troponin T in decompensated heart failure are associated with poor long term prognosis [abstract]. *J of Cardiac Failure* 2000;6(Suppl 2):62.
32. Perna ER, Macín SM, Parras J, et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J* 2002;143:814-20

33. Kean A, Rose M, Johson M, Gheorghiade M. Troponin elevation in consecutive patients admitted for heart failure[abstract]. Eur J Heart Fail 1999(Suppl 1):67.
34. Perna ER, Macín SM, Alvarenga PM, et al. High levels of T troponin in heart failure are associated with ventricular remodeling and unfavorable in-hospital course[abstract]. Eur J of Heart Failure 2000;2 (Supplement 2):111 P109
35. Ricchiuti V, Zhang J, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in hearts with severe left ventricular remodeling. Clin Chem 1997;43:990-995
36. Jaffe AS. Pandora's box is torn asunder. Am Heart J 1999;138:9-12.